

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-25247

(43)公開日 平成10年(1998)1月27日

(51)Int.Cl.
A 61 K 35/78

識別記号 ADZ
ACL

府内整理番号
A 61 K 35/78

F I
AD ZD
ACL

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数3 FD (全4頁)

(21)出願番号 特願平8-198524

(22)出願日 平成8年(1996)7月10日

(71)出願人 000000055
アサヒビール株式会社
東京都中央区京橋3丁目7番1号
(72)発明者 難波 恒雄
富山県富山市五福末広町2556-4、1-
104
(72)発明者 田村 俊秀
大阪府吹田市青山台2-8-5
(72)発明者 石井 営次
大阪府東大阪市西堤419
(72)発明者 門田 重利
富山県富山市五福末広町2556-4、2-
402
(74)代理人 弁理士 舟橋 栄子

(54)【発明の名称】 胃炎、胃・十二指腸潰瘍の予防及び治療剤

(57)【要約】

【課題】 ヘリコバクター・ピロリの増殖を阻害し、胃炎、胃・十二指腸潰瘍等の予防及び治療に有効な薬剤を提供する。

【解決手段】 ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) の増殖阻害作用を有するホップを配合することを特徴とする胃炎、胃・十二指腸潰瘍の予防及び治療剤。

【効果】 本発明の薬剤は健胃生薬として知られるホップから得られる抽出物であるので、安全性も高く、長期投与も可能である点で優れている。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) の増殖阻害作用を有するホップを配合することを特徴とする胃炎、胃・十二指腸潰瘍の予防及び治療剤。

【請求項2】 ホップ抽出物を配合することを特徴とする請求項1記載の予防及び治療剤。

【請求項3】 ホップ抽出物が α 酸及び/又は β 酸であることを特徴とする請求項1記載の予防及び治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はヘリコバクター・ピロリの増殖を阻害し、胃炎、胃・十二指腸潰瘍等の予防及び治療に有効な薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ヘリコバクター (*Helicobacter*) 属菌の一つであるヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) は、胃粘膜などに定着し増殖する。該菌の產生するウレアーゼは、体液中の尿素を加水分解しアンモニアを生成し、このアンモニアは胃粘膜に作用して胃炎、胃潰瘍の増悪因子として作用する。

【0003】従来、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療薬としては胃酸分泌を抑制するH₂受容体ブロッカーやプロトンポンプ阻害剤が主流であり治療効果も高いが、再発することが多いことが知られている。また、胃や十二指腸に存在するヘリコバクター・ピロリに対し抗菌活性を有する薬剤である抗菌剤やビスマス製剤を用いる治療法が試みられ効果を上げているが、耐性菌の出現や神経障害等の副作用の可能性のために長期間の投与が困難であり、また評価も一定ではない（刈田幹夫、Prog. Med., 14, 2091-2095 (1994)）。

【0004】これまでの経験からその安全性が確認されている天然生薬中にヘリコバクター・ピロリに対する増殖阻害活性も検討されつつあり、既にいくつかの情報が開示されている（小橋恭一ら、特開平7-196522、特開平7-196525、酒井達ら、特開平7-242560、及び菊池幹雄ら、特開平8-119872）。また、茶の成分であるカテキンに代表されるポリフェノール類がヘリコバクター・ピロリの増殖を抑制し、胃粘膜や十二指腸粘膜への接着を抑制することが知られている（特開平5-139972）。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、安全性がその長期間の使用によって確認されている天然生薬から、ヘリコバクター・ピロリの生育を抑え、胃炎、胃及び十二指腸潰瘍等の予防や治療に有効な薬剤を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために広く天然生薬を検索したところ、ホップの抽出物が、ヘリコバクター・ピロリの増殖を強く抑

制することを初めて見いだし、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明はヘリコバクター・ピロリの増殖阻害作用を有するホップを胃炎、胃及び十二指腸潰瘍等の予防や治療剤に配合することを特徴とし、好ましくはホップ抽出物、特に好ましくは α 酸及び/又は β 酸を配合する。

【0007】

【発明の実施の形態】桑科の蔓性多年草であるホップ (*Humulus lupulus L.*) は、全草、毬花またはビール醸造で用いられているホップペレット、ホップエキス、イソ化ホップエキスなどが利用できる。さらには、該活性の有効成分である α 酸及び β 酸画分を抽出操作あるいは種々の分画操作によって濃縮し用いることができる。

【0008】本発明において、抽出に使用する溶媒としては水、アルコール、各種エステル類、エーテル類、各種ケトン類、クロロフォルム等のハロゲン化炭化水素、ヘキサン等の炭化水素などが使用できる。アルコールとしては低級アルコール、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、ブチルアルコール、プロピルアルコールなどが使用でき、エステル類としては酢酸エチル、酢酸アミルなどが、ケトン類としてはアセトンなどが使用できる。また、必要に応じて水を加え含水率を高めても良い。抽出方法としては、当該生薬を常法に準じて加熱してあるいは加熱せずに抽出する方法が使用できる。

【0009】本発明においては、ホップ抽出物あるいは α 酸及び/又は β 酸画分を涙液状のまま使用しても良く、また濃縮して濃縮エキスの形で、さらには粉末状で使用しても良い。粉末は、ドラム乾燥、減圧濃縮乾固、凍結乾燥等により得られる。さらには、得られた抽出物を水に懸濁し溶剤抽出を再度行うことにより、該活性成分である α 酸及び β 酸の純度並びに含有量を上げることができる。該活性画分を種々のクロマトグラフィーを用いて精製することができる。

【0010】本発明薬剤においては、ホップから得られる抽出物を単独で用いても良いし公知となっている種々の胃腸薬に配合しても良い。従来から天然生薬として使用されているので、安全性が高く、従って剤型や投与量は任意に選定できる。本発明薬剤はそのまま抗菌薬剤として用いても良いが、薬学的に許容できる液状、固体状の担体と配合し必要に応じて溶剤、分散剤、乳化剤、緩衝剤、安定剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を加えて、錠剤、顆粒剤、散剤、粉末剤、カプセル剤等に製剤して使用するのが適当である。

【0011】本発明の薬剤は、成人一人、一日あたりの好適投与量は、抽出エキスとして約1～2000mg、好ましくは10～1000mgである。本薬剤は、そのまま経口投与するか、抽出エキスだけを任意の飲食品に添加し日常的に摂取させることもできる。

【0012】

【実施例】以下、実施例により具体的に説明するが、本

発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

ホップ毬花100gを粉碎し、メタノール400ミリリットルを加え2時間加熱還流し、抽出した。沪過して抽出液を集めた。続いて沪過残渣にメタノール300ミリリットルを加え同様にして2回加熱還流し、抽出した。沪過して抽出液を分け、先の抽出液と合わせた後、減圧濃縮して溶媒を留去し抽出物26gを得た。

【0013】実施例2

実施例1で得た抽出物22gにn-ヘキサン300ミリリットルを加え攪拌しながら2時間還流抽出した。沪過して抽出液を分離した。その後に、残渣に300ミリリットルのn-ヘキサンを加え再び同じ条件にて抽出を行った。沪過後、沪液を集め先の沪液と併せて減圧濃縮し8.7gの抽出物を得た。

【0014】実施例3

実施例2で得られた沪過残渣にクロロフォルム300ミリリットルを加え攪拌しながら2時間抽出を行った。沪過して沪液を分離した後、沪過残渣に再びクロロフォルム300ミリリットルを加え同様に攪拌抽出を行った。沪過して沪液を集め、先の沪液と併せて減圧濃縮し6gの抽

出物を得た。一方、沪液を分離した後の沪過残渣を乾燥することにより、5.6gの抽出残渣を得た。

【0015】実施例4

実施例1、2及び3で得られた各抽出物のH. pyloriに対する増殖抑制試験をin vitroで行った。ブルセラ寒天培地(Brucella agar)にBSA fraction Vを0.5mg添加した寒天平板培地に被検菌液 10^8 cfu/mlを0.1ml塗抹した。次に試料を所定の濃度になるよう希釀調製した溶液 $20\mu l$ を感受性測定用ペーパーディスクに吸収させ、先に調製した寒天培地上に置き37°Cで3日間微好気条件下(O_2 5%、 CO_2 15%、 N_2 80%)で培養した。ディスク周辺の生育阻止帯の有無を観察し、発育阻止帯の認められた最少濃度をDisc-MICとした。その結果を表1に示す。菌株番号CL01及びCL02は臨床分離株、CL036はマクロライド耐性臨床分離株、NCTC11916及びNCTC11637は標準株である。NCTCは英國の菌株寄託機関(National Collection of Type Cultures, London, England)の略称である。

【0016】

【表1】

H. pylori各菌株に対する Disc-MIC(%)					
試料	CL01	CL02	CL036	NCTC11916	NCTC11637
MeOH 抽出物	0.013	0.013	0.013	≤0.0063	0.013
ヘキサン抽出物	0.013	0.013	≤0.0063	≤0.0063	0.013
クロロフォルム抽出物	0.025	0.05	0.025	0.025	0.025
実施例3の抽出残渣	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80

【0017】実施例5

実施例4で得られた結果から抽出物MIC以上を胃の中で維持すればH. pyloriの増殖を抑制することができる

組成	ホップ抽出エキス(ヘキサン抽出物)	300 mg
	結晶セルロース	300 mg
	ステアリン酸マグネシウム	70 mg
	乳糖	30 mg
		700 mg/錠

上記組成物を混合乾燥し打錠した。

【0018】打錠した錠剤を1.5リットルの水にて2時間十分攪拌しながら溶解した。この溶液の $20\mu l$ を実施例4で測定したと全く同様にしてH. pyloriに対する増殖抑制作用を試験した結果、増殖抑制が認められた。成人の胃の容積は約1.5リットルであり上記錠剤を1回に1錠服用すれば、胃の中の平均濃度は $200\mu g/ml$ となり実施例4で得られた値0.013%(130 $\mu g/ml$)以上となるので、該菌の増殖を抑制できる。

【0019】実施例6

考えられる。ホップ抽出物配合剤の調製を以下のように行った。

実施例2で得られたヘキサン抽出物5gをシリカゲル(メルク社製、art.9385)を用いたカラムクロマトグラフィーを行い α 酸及び β 酸の分離を行った。内径4センチメートル、長さ40センチメートルのカラム管に上記シリカゲルを充填しヘキサン/酢酸エチルの混合溶媒で活性画分を溶出した。酢酸エチルの濃度を順次増加させ、ヘキサン/酢酸エチル=9:1で β 酸を主要成分とする画分がまたヘキサン/酢酸エチル=1:15で α 酸画分が溶出された。各溶出された画分の主成分の確認は高速液体クロマトグラフィー(島津社製LC-8A、ODSカ

ラム(2cm×25cm)、移動相80~95%アセトニトリル/水、流速10ml/分)で分取した後、マススペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトルを測定して行った。

【0020】実施例7

実施例6で得られた β 酸画分、イソ化ホップエキスから得られるイソ α 酸及び α 酸と β 酸の混合物(60:40)の

*Helicobacter pylori*に対する増殖阻害活性を実施例4に記載の方法と全く同様にして測定した。結果を表2に示す。

【0021】

【表2】

<i>H. pylori</i> 各菌株に対するDisc-MIC(%)					
試料	CL01	CL02	CL036	NCTC11916	NCTC11637
β 酸	0.013	0.025	0.013	0.013	0.013
α 酸/ β 酸混合物	≤0.0063	≤0.0063	≤0.0063	≤0.0063	≤0.0063
イソ α 酸	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40

【0022】実施例8

実施例7によって明らかとなった α 酸及び β 酸画分を用いて実施例5と同様にして α 酸及び β 酸混合物を配合した錠剤を作製した。錠剤の組成は実施例5に記載のホップ抽出エキスの代わりに α 酸及び β 酸混合物を用いて作製した。打錠した錠剤を1.5リットルの水にて2時間十分攪拌しながら溶解した。この溶液の20 μ lを実施例4で測定したと全く同様にして*H. pylori*に対する増殖抑

制作用を試験した結果、増殖抑制が認められた。

【0023】

【発明の効果】上述したように、本発明によれば菌類、特にヘリコバクター・ピロリの生育を抑制し、胃炎、胃及び十二指腸潰瘍の予防や治療に有効な薬剤を提供できる。本発明の薬剤は健胃生薬として知られるホップから得られる抽出物であるので、安全性も高く、長期投与也可能である点で優れている。